Aus den Seminaristischen Übungen für pathologische Physiologie
an der Universität Berlin.
(Leiter: Prof. Dr. Adolf Bickel)

Versuch am Menschen über die Wirkung einer zusätzlichen Tyrosingabe zu rein vegetabilischer Ernährung mit hoher Harnquotientenlage

---

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität in Berlin

vorgelegt von

JOSEF THULL

aus Saarbrücken

Tag der Promotion: 28. Oktober 1939

Buchdruckerei Franz Linke, Berlin NW 7, Marienstr. 13

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. K r e u z
Referent: Prof. Dr. B i c k e l
Korreferent: Prof. Dr. L o h m a n n

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Je mehr man die Bedeutung des Nahrungseiweißes für den Stoffwechsel erforschte, umsomehr erkannte man, daß das Nahrungseiweiß neben seiner Aufgabe, dem Körper Bausteine zu liefern, darüber hinaus noch in großem Umfange Leistungen für den gesamten Stoffwechsel vollbringt, die in regulatorischer Richtung liegen.

Es handelt sich hier um dynamische Wirkungen, die an die resorptionsfähigen Derivate des Nahrungseiweises geknüpft sind. Unter ihnen stehen die Aminosäuren an erster Stelle.

Am genauesten studiert ist in dieser Hinsicht die spezifisch-dynamische Wirkung, wie sie am Lungengaswechsel beobachtet wird. Daß auch Aminosäuren nach oraler oder parenteraler Zufuhr eine spezifisch-dynamische Wirkung auslösen, ist für zahlreiche Aminosäuren beschrieben. Damit wird nicht gesagt, daß allen Aminosäuren diese Eigenschaft zusteht.

Im Laufe der Zeit sind zu dieser spezifisch-dynamischen Wirkung noch manche andere dynamische Wirkungen der Aminosäuren im Stoffwechsel und bei der Funktion einzelner Organe (Histamin) bekannt geworden.

Meine vorliegende Arbeit beschäftigt sich nun mit der Wirkung einer einzelnen Aminosäure, und zwar des l-Tyrosins, auf den Stoffwechsel des Menschen. Darum interessiert uns hier nicht so sehr das Nahrungseiweiß und die Aminosäuren schlechthin in der Gesamtheit ihrer Wirkungen, sondern vielmehr die Stoffwechselwirkungen einzelner Aminosäuren, und unter diesen wendet sich unser Interesse bei der vorliegenden Untersuchung dem Tyrosin zu.

Wenn sich eine derartige Untersuchung auch nur auf eine einzelne Aminosäure erstreckt, so kann sie doch in sehr ververschiedener Richtung vorgenommen werden.

Man wird das Schicksal der Aminosäure, das sie nach Eintritt in das Körperinnere erfährt, in seinen einzelnen Phasen verfolgen müssen und dabei ihre stofflichen Beziehungen zum Umsatz der übrigen organischen Substanzen klarstellen.

Man kann feststellen, wie weit eine solche Aminosäure geeignet ist, den Stickstoffbedarf des Körpers zu decken und dabei den Einfluß auf das Wachstum und den Ersatz der Abnutzungsquote studieren. Man kann auch ermitteln, wie weit eine solche Aminosäure an dem Aufbau bestimmter Produkte im Körper beteiligt ist, z. B. an der Bildung von Hormonen und dergleichen mehr. Zu untersuchen wäre weiterhin der Einfluß

einer solchen Aminosäure auf den Ablauf bestimmter Phasen des intermediären Stoffwechsels, auch wie der Zuckerstoffwechsel und wie der Fettstoffwechsel abläuft.

Man wird endlich an der Klarlegung ihrer spezifisch-dynamischen Wirkung auf den Lungengaswechsel nicht vorübergehen dürfen, und man wird im Zusammenhang hiermit die dynamisch-regulatorischen Wirkungen solcher Aminosäuren ins Auge fassen müssen, durch die bestimmte Oxydationslagen im intermediären Stoffwechsel herbeigeführt werden.

Ich sagte schon, daß uns in meiner Arbeit lediglich der Stoffwechsel interessiert, und daß andere Wirkungen, wie etwa Wirkungen auf die Funktion einzelner Organe z. B. sekretorischer Art oder Reizwirkungen auf das Zentralnervensystem, unberücksichtigt bleiben sollen.

So fragen wir uns also zunächst, was über die Aminosäure, der meine vorliegende Arbeit gewidmet ist, nämlich was über das l-Tyrosin, über sein Schicksal und seine Wirkungen, die es auf den Stoffwechsel ausübt, bereits bekannt ist.

Tyrosin, eine Monoaminomonocarbonsäure mit der Konstitutionsformel $HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CHNH_2 \cdot COOH$ (α-Amino β-p oxyphenylpropionsäure) und der Summenformel $C_9H_{11}NO_3$ wurde zuerst von Liebig im Käse gefunden (1). Es entsteht bei der hydrolytischen Spaltung von Proteinen und findet sich im Dünn- und Dickdarm während der Verdauung von Proteinen. Im tierischen Organismus wird es unter normalen Verhältnissen bei der Leberdurchblutung in Acetessigsäure übergeführt und verbrannt.

Um genauere Aufschlüsse über das Schicksal dieser Aminosäure im Organismus zu erhalten, untersuchte K i n g und R a p p o r t (2) an Hunden die Aenderungen von NH_3, Harnstoff und Phenolen im Blut nach Tyrosininjektion. Die Forscher fanden, daß innerhalb 5 Minuten die Aminosäure aus dem Blut verschwunden war. Da aber der Harnstoff im Harn nicht angestiegen war, konnte sie nicht desamidiert worden sein. Etwa 5% erschien unverändert oder als Phenolderivate im Harn. Schilddrüsenlose Tiere verhalten sich ganz gleich. Es ist daher nicht wahrscheinlich, daß Tyrosin von der Schiddrüse aufgenommen wurde.

Das Tyrosin ist für das Nahrungseiweiß ein ebenso wichtiger Bestandteil wie für das Körpereiweiß, das Protoplasma. Die ersten Untersuchungen über die Rolle, die es im Aufbaustoffwechsel spielt, führte A b d e r h a l d e n durch. Bekanntlich stellte A b d e r h a l d e n seinerzeit in seinen Fütterungsversuchen, nach denen das Tyrosin zu den unentbehrlichen

Aminosäuren gehören soll, eine rasche Gewichtsabnahme bei einem jungen Hunde fest, der in einem kalorisch ausreichenden Nahrungsgemisch als einzigen Stickstoffträger Kasein bekam, dem das Tyrosin entzogen war. Bei Tyrosinzulage trat bei diesem Tier eine Gewichtszunahme auf. Eine analoge Wirkung des Tyrosins wurde von Abderhalden auf die Stickstoffbilanz von Ratten festgestellt, die in einer kalorisch ausreichenden Ernährung als Stickstoffträger Aminosäurengemische mit und ohne Tyrosin erhalten hatten. Bei Tyrosinzulage verwandelte sich die vorher negative Stickstoffbilanz in Stickstoffgleichgewicht. Alcock (3) konnte die zuerst erwähnten Ergebnisse, die Abderhalden bei den Versuchen am jungen Hunde durchführte, jedoch nicht bestätigen. In seinen entsprechenden Versuchen wurde dazu Kasein mit einem Pankreaspräparat hydrolysiert und aus dem Hydrolysat das Tyrosin zuerst durch Kristallisation und dann durch Tyrosinase vollständig entfernt. Junge Ratten erhielten dieses Hydrolysat neben einem sonst ausreichenden eiweißfreien Futter mit und ohne Zulage von Tyrosin. Hierbei fand er keinen Einfluß der Tyrosinzulage auf Gedeihen und Wachstum der Tiere. Da bei dieser Versuchsanordnung das Phenylalanin nicht entfernt werden konnte, wäre es noch möglich, daß sich letzteres in Tyrosin umgewandelt habe. Das Umgekehrte, also die Ersetzbarkeit von Phenylalanin durch Tyrosin ist nach den Versuchen von Womack und Rose (4) allerdings nicht möglich. In diesen Versuchen wurden junge Ratten zur Prüfung der Frage, ob die Zufuhr von Phenylalanin zum Leben und Wachstum unbedingt erforderlich ist, auf eine Kost gesetzt, deren einzige N-Quelle aus einem Gemisch gereinigter Aminosäuren, ergänzt durch die unbekannte, zum Wachstum nötige Substanz aus Kasein bestand. Bei dieser Kost gediehen die Ratten und nahmen an Gewicht zu nur wenn Phenylalanin enthalten war. Es ließe sich in diesen Fütterungsversuchen, wie schon oben erwähnt, nicht durch Tyrosin ersetzen. Auch Fitting (5) weist in einer Arbeit „Ueber die Auslösung von Protoplasmaströmung durch chemische Wirkstoffe" darauf hin, daß sich selbst chemisch einander sehr nahestehende Aminosäuren, wie Phenylalanin und Tyrosin, für die Auslösung einer bestimmten Funktion sehr verschieden verhalten.

Hinsichtlich der Tyrosinwirkung des Nahrungseiweißes auf Wachstum und Gedeihen der Versuchstiere kam Shimasaki (6) zu ähnlichen Ergebnissen wie Alcock. Er fütterte weiße Ratten mit einer eiweißfreien und gelatinhaltigen Nahrung als Basalkost, der er in einer zweiten Versuchsreihe Tyro-

sin und in einer dritten Tryptophan zulegte. Er fand ohne Abhängigkeit von der Tyrosinzulage eine rasche Abnahme des Körpergewichts. Der Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureproduktion nahmen im Anfang rasch und später langsam ab, dagegen konnte er bei Troptophanzulage das Körpergewicht erhalten.

Ueber die Wirkung von Tyrosin auf einzelne Organe, sowohl unter normalen als auch unter pathologischen Verhältnissen, haben ebenfalls schon mehrere Forscher berichtet. Im Vordergrund des Interesses steht bei diesen Untersuchungen die Schilddrüse.

Fomin und Posener (7) fanden im Rattenversuch, daß nach Exstirpation der Schilddrüse der Tyrosingehalt im Muskel anstieg und nach 6 bis 7 Wochen wieder zur Norm zurückkehrte. (Das Tryptophan blieb hierbei unverändert.)

Abelin (8) berichtet, daß in seinen Versuchen an Ratten das Tyrosin bei ausgeprägter Schiddrüsenvergiftung eine Erniedrigung des Grundsatzes, eine Erhöhung des Körpergewichts und eine Beruhigung des überregten Tieres bewirkte. Die Minderung des Glykogengehaltes der Organe, wie sie bei mit Schilddrüse behandelten Tieren regelmäßig gefunden wird, konnte durch Tyrosin normalisiert werden. Weiter stellte er fest, daß die thyreotoxischen Erscheinungen, die durch das thyreotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens ausgelöst werden, durch gleichzeitige Gaben von Tyrosin abgeschwächt werden.

Auch Delcourt-Bernhard (9) fand in einer großen Anzahl von Versuchen, daß Tyrosin beim schilddrüsenlosen und mit Thyroxin vorbehandelten Kaninchen sowie beim Menschen mit unter- und übertätiger Schilddrüse sowohl anregend als auch dämpfend auf die Verbrennung wirken kann.

Risi (10) konnte ein Kaltblüterherz (Kröte, Schildkröte, Frosch), das durch Chloralhydrat, Pilokarpin, Nicotin, Lymphoganglin, Chlorkalium, Cerchlorid geschwächt war, durch $^1/_{10}$ mg Tyrosin wieder beleben. Das isolierte Warmblüterherz wurde durch schwache Konzentrationen von Tyrosin erregt, durch höhere bis zum systolischen Stillstand geschwächt. Auch das durch Chloralhydrat oder andere herzlähmende Substanzen geschwächte Warmblüterherz wurde durch Tyrosin wieder zum Schlagen gebracht. Die Bewegungen des isolierten Katzendünndarms wurden durch Tyrosin 1 : 800 verstärkt, der Tonus blieb dabei ungeändert. Die Wirkungen neuromimetrischer Substanzen (Adrenalin, Atropin) auf den Darm wurden durch Tyrosin 1 : 600 aufgehoben.

Ueber eine Beeinflussung des Fettstoffwechsels durch Tyrosin ist bisher noch nichts veröffentlicht; dagegen wissen wir schon einiges über die Beziehung des Tyrosins zum Kohlehydratstoffwechsel.

Bickel und Haug (11) fanden in neuster Zeit in Fütterungsversuchen an weißen Ratten, bei denen die Steuerung des Leberglykogens durch Tyrosin bei eiweißfreier Ernährung untersucht wurde, eine überraschend starke Minderung des Leberglykogens bei den Tieren, bei denen Tyrosin zugefüttert wurde.

Berglund, Hilding und Lohmann (12) berichten schon 1928, daß sie in einem Falle von Myasthenia gravis eine im Harn vorhandene reduzierende Substanz durch Tyrosingaben erheblich vermehren konnten. Während der Betrag der reduzierenden Wirkung im 24-Stundenurin beim gesunden Menschen ungefähr einem Gramm Glukose entspricht, betrug derselbe bei dem Myastheniekranken 2,5 g und stieg nach Tyrosingaben auf 3,55 Gramm.

Beziehungen des Tyrosins zur Leber, der Zentralstelle für den Kohlehydratumbau, sind seit langem bekannt. So wurde schon weiter oben erwähnt, daß diese Aminosäure unter normalen Verhältnissen bei der Leberdurchblutung in Acetessigsäure übergeführt und verbrannt wird. Wir wissen weiter, daß bei fortgeschrittener Phosphorvergiftung und acuter gelber Leberatrophie Tyrosin in der Leber angereichert gefunden wird und auch im Harn erscheint, wobei allerdings noch offen ist, ob das Leber- und Harntyrosin nicht lediglich bei dem autolytischen Zerfall des Leberparenchyms entsteht. Man findet aber auch gelegentlich bei hochgradiger Lebercirrhose Tyrosin im Harn. Wie dem auch sei, wenn Tyrosin im Harn gefunden wird, handelt es sich um eine funktionelle Insuffizienz der Leberzelle.

Jankelson, Segal und Aisner (13) wiesen nach, daß in 80% der verschiedensten Lebererkrankungen der Tyrosinspiegel im Blut erhöht war.

Es fehlt auch nicht an Arbeiten, die vorwiegend die spezifisch-dynamische Wirkung des Tyrosins zum Gegenstand ihrer Untersuchung haben.

Rapport (14) injizierte beim Hunde Tyrosin und untersuchte den Gasstoffwechsel. 18—35 mg/kg Körpergewicht ergaben keinen meßbaren Einfluß auf die Wärmebildung, dagegen wurde bei 45—70 mg eine deutliche Steigerung erzielt.

Canzanelli (15) fand, daß 0,5—1,0 g Tyrosin beim Hunde i. v. injiziert eine Grundumsatzsteigerung von 10,7 bis 15 Cal für 10 Stunden bewirkte.

Hammelt (16) stellte durch Versuche an Obelia-Polypen fest, daß Tyrosin mit steigender Konzentration die Stoffwechselintensität bis zu einem Optimum steigert. Auf Wachstumsvorgänge wirkt es verlangsamend und ist in höherer Konzentration giftig. Es hat Beziehungen zu strukturellen Differenzierungsprozessen, indem es auf diese beschleunigend wirkt.

Eine Einwirkung auf den Chemismus der Blutbildung zeigen die Versuche von Ciaranfi (17). Er stellte fest, daß beim Kaninchen nach Injektion von 0,02 g Tyrosin eine beträchtliche Verringerung der Erythrocyten mit Vermehrung des Hämoglobins eintrat. In wenigen Fällen erschienen im Kreislauf Normoplasten, während bei allen die Zahl der Reticulocyten und der Basophilen merklich erhöht ist. Auch Whipple (18) fand, daß Tyrosin neben einigen anderen Aminosäuren eine Vermehrung des Hämoglobingehaltes im Blute machen kann. Bei den hier vorgenommenen Dosierungen kann es sich kaum um eine Bausteinlieferung für den Hämoglobinaufbau im Körper durch Tyrosin handeln, sondern es sind wohl eher dynamische Wirkungen im Spiel.

Wie aus dieser Literaturübersicht hervorgeht, steht dem Tyrosin eine spezifisch-dynamische Wirkung zu, d. h. Zufuhr einer bestimmten Tyrosinmenge zum nüchternen, ruhenden Körper steigert den Grundumsatz.

Nun sind neben diesen akuten Beeinflussungen der Verbrennungen durch eine einmalige Aminosäuregabe auch Wirkungen beobachtet worden im Sinne einer Dauerregulation der Oxydationen durch Aminosäuren. Solche Wirkungen, sogar mit Fortdauer der Wirkung nach Absetzen der betreffenden Aminosäure im Sinne einer zusätzlichen Gabe zu einer bestimmten Versuchsnahrung, sind von Oehme (19) 1937 am Lungengaswechsel beobachtet worden.

Schon vorher waren aus dem hiesigen Laboratorium Arbeiten erschienen, in denen gezeigt worden war, daß partieller oder totaler Ersatz des Nahrungseiweißes durch einzelne Aminosäuren oder Aminosäurengemische oder daß die zusätzliche Gabe einer einzelnen Aminosäure oder von Aminosäuregemischen zum Nahrungseiweiß Aenderungen in der Lage der Harnquotienten C : N und Vacat-O : N bewirkte.

Alle diese Untersuchungen knüpfen an den Versuch von Bickel und Remesow (20) im Jahre 1927 an, in dem zum ersten Mal an zwei Hunde gezeigt worden war, daß partieller Ersatz des aus Weizenklebereiweiß bestehenden Nahrungseiweißes durch das Säurehydrolysat von Eiweiß eine Aenderung der Harnquotienten bewirkte. Eine zusammenfassende Dar-

stellung dieser Versuche ist von Bickel in seiner Arbeit „Ueber die Beziehung der Qualität des Nahrungseiweißes zum Ablauf des Betriebsstoffwechsels (21)" gegeben worden.

Aus dieser Uebersicht über die bisher vorliegenden Versuche ergibt sich nun die bemerkenswerte Tatsache, daß die Wirkung einer einzelnen bestimmten Aminosäure, wenn sie zusätzlich zur Nahrung gegeben wird, auf die Harnquotienten vielfach mitabhängt von der Art des Nahrungseiweißes bzw. des Nahrungseiweißträgers, zu dem die betreffende Aminosäure zugegeben wird. Besonders klar ist das gezeigt worden für das Cystin. Wird Cystin zu einer Nahrung zugegeben, in der das Kasein Nahrungsstickstoffträger ist, so bleibt der Harnquotient C : N unbeeinflußt oder er wird etwas gesenkt; der Harnquotient Vacat-O : N wird aber gesteigert.

Andererseits bewirkt eine Zugabe von Cystin zu einer Nahrung, in der das Linsenmehl oder die Kartoffel der Nahrungsstickstoffträger ist, eine Steigerung beider Harnquotienten.

Argininzulage (Waas) zu Kaseinnahrung ließ die Harnquotienten unberührt, während Argininzulage zu einer Nahrung, in der Kartoffeleiweiß Träger des Nahrungsstickstoffs war, beide Harnquotienten lebhaft steigerte.

Nicht unerwähnt soll in diesem Zusammenhang bleiben, daß die Zulage einer einzelnen Aminosäure zu einer eiweißfreien Nahrung gleichfalls Aenderungen in den Harnquotienten machen kann, und daß nach den bisherigen, allerdings sehr spärlichen Beobachtungen in solchen Fällen die Aenderung in der Quotientenlage derjenigen Aenderung zu ähneln scheint, die man bei zusätzlicher Gabe der betreffenden Aminosäure zur Kaseinnahrung bekommt.

Wir sehen also aus allen diesen Untersuchungen, daß die Wirkung einer zusätzlich gegebenen Aminosäure auf die Oxidationslage im Zwischenstoffwechsel, abgesehen von der Dosierung, in wesentlicher Weise durch die Art des Nahrungsstickstoffträgers mitbestimmt werden kann.

Alle diese Versuche wurden zunächst an Gruppen von weißen Ratten durchgeführt. Vereinzelte, noch unveröffentlichte Beobachtungen am Menschen, die die Rattenversuche bestätigen, liegen auch schon vor.

Während es im Tierversuch bei Ratten leicht ist (bei der Gefräßigkeit dieser Tiere), das Nahrungseiweiß, wenn es sich um vegetabilisches Eiweiß handelt, von einem einzigen Nahrungsstickstoffträger liefern zu lassen, ist das beim Menschen nicht durchführbar.

Man kann im Menschenversuch bei einer rein vegetabilischen Ernährung nicht einmal die Eiweißzufuhr von 1 Gramm pro kg Körpergewicht auf lange Zeit hin durchführen, weil infolge der großen Ballaststoffmengen in der Regel eine schwere Störung der Magen- und Darmtätigkeit eintritt. Dabei sind als Eiweißträger Mehle, Kartoffeln, Brote, Früchte, grüne Gemüse, Wurzelgemüse, Pilze und dergleichen gemeint.

Da bei dem oben genannten Cystinversuch eine Cystinzulage zur Kartoffelnahrung mit der von ihr abhängigen hohen Harnquotientenlage bei dem Rattenversuch eine Steigerung beider Harnquotienten gemacht hatte, war mir die Aufgabe gestellt worden, nun einmal im Menschenversuch zu prüfen, wie sich bei einer rein vegetabilischen Diät, die so zusammengesetzt war, daß sie eine hohe Harnquotientenlage bedingte, die zusätzliche Gabe einer Tyrosinmenge auswirkte, die in etwa 130 bis 150 g Kasein enthalten ist.

Der Eiweißgehalt meiner Diät betrug 59 g mit ca. 9,4 g Stickstoff, d. h. 0,82 g Eiweiß pro Kilo Körpergewicht. Wenn ich dann zu dieser Kost 7 bis 8 Gramm Tyrosin zulegte mit 0,54 bzw. 0,61 Stickstoff, so war bilanzmäßig, wenn auch bei der schlackenreichen Diät mit größeren N-Verlusten durch den Kot gerechnet werden mußte, die mit dem Tyrosin gegebene N-Menge im Verhältnis zur gesamten Stickstoffmenge doch sehr gering. Wenn dennoch bei dieser Tyrosinzulage Sonderwirkungen auftraten, konnten sie kaum mit der Tyrosin-N-Menge als solcher zusammenhängen.

Methodisches.

Meine beiden Versuche waren folgendermaßen angeordnet. Meine Diät bestand aus den aus dem Kostplan zu ersehenden Nahrungsmitteln.

Die Kartoffelflocken, die grünen Bohnen, die Karotten und die Steinpilze wurden trocken gewogen, dann 24 Stunden in Wasser eingeweicht und im gleichen Wasser 1 Stunde gekocht. Das Hafermehl habe ich, wie aus dem Kostplan hervorgeht, zum Teil als Haferschleim, zum Teil als Mehlschwitze zum Mittag- und Abendessen verzehrt.

Das Eiweiß und die Kalorien meiner Diät wurden aus den Schallschen Tabellen berechnet.

In der 24-Stunden-Harnmenge wurde bestimmt der Stickstoff nach der Kjeldahlschen Halbmikromethode, der elementare Kohlenstoff nach der Mikromethode von Nicloux-Osuka (22) und der Vacat-O nach der Methode von Müller-Kanitz (23).

Aus den Tageswerten der Analysen jeder Periode berechnen wir die Periodenmittelwerte für C, Vacat-O und N. Durch Divison dieser Periodenmittelwerte erhält man dann die Periodendurchschnittsquotienten C : N nach Carl Voit und den Oxydationsquotienten Vacat-O : N nach Helmut Müller. Man versteht dabei unter dem Vacat-Sauerstoff bekanntlich diejenige Sauerstoffmenge, die der dysoxydabelen Harnsubstanz zur vollständigen Oxydation zugeführt werden muß.

Selbstverständlich müssen bei diesen Ernährungsversuchen die Harne laufend auf Eiweiß- und Zuckerfreiheit untersucht werden.

Bei meinem ersten Versuch habe ich die aus der Tabelle zu ersehende Diät über eine Dauer von 8 Tagen = 1. Periode zu mir genommen. In einer 2. Periode von 7 Tagen legte ich täglich noch 7 Gramm Tyrosin zu. An den beiden ersten Tagen (Vorperiode) einer jeden Periode wurden keine Harnanalysen gemacht, um dem Organismus Zeit zu lassen, sich auf die neue Kost einigermaßen einzustellen.

Im zweiten Versuch nahm ich während der 1. Periode wieder die gleiche Kost zu mir wie in der 1. Periode des ersten Versuchs, begnügte mich aber hierbei mit 5 Tagen, da sich die Quotienten sogleich auf dieselben Werte eingestellt hatten, wie sie während der 1. Periode des ersten Versuchs gefunden worden waren. In der 2. Periode des zweiten Versuchs legte ich dann 8 Gramm Tyrosin täglich der Kost zu.

Während der Dauer meines Versuchs war der Harn immer frei von Eiweiß und Zucker; ebenso war er frei von Tyrosin (mikroskopisch im Sediment) während und nach den Tagen, an denen ich diese Aminosäure zu meiner Gemüsekost zugelegt hatte.

Da nun in meinem Alter die Vorgänge im Betriebsstoffwechsel gegenüber denjenigen im Baustoffwechsel bei weitem überwiegen, da ferner die Harnquotientenlage unter bestimmten Voraussetzungen fast ausschließlich durch das Maß der oxydativen Vorgänge im Zwischenstoffwechsel bestimmt wird und die Oxydationen gerade im Betriebstoffwechsel eine beherrschende Rolle spielen, ist es wahrscheinlich, daß in der Harnquotientenlage vor allem Vorgänge im Betriebsstoffwechsel ihren Ausdruck finden, unbeschadet der Verflechtung von Betriebsstoffwechsel und Baustoffwechsel und unbeschadet der Tatsache, daß die Harnquotientenlage an sich einen Querschnitt durch den Gesamtstoffwechsel darstellt.

Täglicher Kostplan.

	Gramm	Eiweiß	Kalorien
Kartoffelflocken (trocken)	100	7,47	350
Hafermehl	60	8,64	237
Butter	80	0,48	627
Grüne Bohnen (trocken)	50	9,45	147
Karotten (trocken)	60	5,58	210
Steinpilze (trocken)	10	3,67	32
Knäckebrot	150	17,10	517
Sckokolade Stollwerk (Gold)	100	6,50	536
Johannisbeergelee	30	0,12	98
1 Citrone		—	—
Tägliche Gesamtnahrung:		59,01	**2754**

1. Frühstück (7 Uhr)

Hafermehl (Schleimsuppe)	40 g
Butter	10 g
Knäckebrot	30 g
Johannisbeergelee	30 g

2. Frühstück (10 Uhr)

Knäckebrot	60 g
Butter	20 g
Schokolade	50 g

Mittag (14 Uhr)

Kartoffelflocken	50 g
Hafermehl (Mehl-)	10 g
Butter (schwitze)	15 g
Grüne Bohnen	25 g
Karotten	30 g
Steinpilze	10 g

Abendessen (9 Uhr)

Kartoffelflocken	50 g
Hafermehl (Mehl-)	10 g
Butter (schwitze)	15 g
Grüne Bohnen	25 g
Karotten	30 g

Nachmittag (5 Uhr)

Knäckebrot	60 g
Butter	20 g
Schokolade	50 g

Experimenteller Teil.

1. Versuch.

Versuchstag	Körpergewicht in kg	Harnmenge ccm	C in g	Vacat-O. in g	N in g	C:N	Vacat-O:N
			1. Periode (Gemüsekost).				
1.							
2.	ohne Analysen						
3.	71.8	1320	8.7	16.1	7.7	1.12	2.07
4.	71.9	980	6.9	12.9	5.6	1.23	2.28
5.	71.9	750	6.8	12.5	5.3	1.26	2.33
6.	71.9	700	6.6	12.1	5.2	1.25	2.33
7.	71.9	1060	7.6	13.4	6.0	1.26	2.23
8.	71.7	1100	6.6	12.3	5.2	1.26	2.37

Versuchstag	Körpergewicht i. kg	Harnmenge ccm	C in g	Vacat-O. in g	N in g	C:N	Vacat-O:N
			2. Periode (Gemüsekost und 7 g Tyrosin).				
9. 10.	ohne Analysen						
11.	72.2	1220	7.3	14.0	5.6	1.30	2.50
12.	71.9	800	6.8	12.7	4.8	1.40	2.60
13.	72.1	550	6.8	12.5	4.7	1.43	2.62
14.	71.9	720	7,2	14.0	5.2	1.38	2.69
15.	71.9	1000	6.8	13.5	4.9	1.37	2.71
			Periodendurchschnittswerte.				
	1. Periode		7.2	13.2	5.9	1.22	2.25
	2. Periode		7.0	13.3	5.1	1.37	2.62
			2. Versuch.				
			1. Periode (Gemüsekost).				
1. 2.	ohne Analysen						
3.	72.0	1000	7.6	13.6	6.7	1.13	2.03
4.	72.0	820	6.8	12.3	5.4	1.27	2.31
5.	71.9	900	7.5	14.1	5.9	1.26	2.35
			2. Periode (Gemüsekost und 8 g Tyrosin).				
6. 7.	ohne Analysen						
8.	72.1	700	7.1	12.6	5.4	1.30	2.32
9.	71.9	900	6.7	13.6	5.3	1.27	2.55
10.	72.0	750	6.2	12.0	4.2	1.47	2.82
11.	72.1	750	6.6	12.8	4.7	1.40	2.72
12.	71.9	800	7.0	13.4	5.0	1.38	2.64
			Periodendurchschnittswerte.				
	1. Periode		7.3	13.3	6.0	1.22	2.23
	2. Periode		6.7	12.9	4.9	1.37	2.63

Daß ich bei der schlackenreichen, vegetabilischen Diät, bei der, wie schon erwähnt, mit größeren N-Verlusten durch den Kot gerechnet werden mußte, bei ca. 59 g Eiweiß in keiner negativen N-Bilanz war, kann man als sicher unterstellen, da die Harnstickstoffmenge um ca. 3—4 g Stickstoff täglich geringer war als der Nahrungsstickstoff, der aus den Schall'schen Tabellen berechnet worden war, also nur einen Annäherungswert darstellt. Da in meinen Versuchen die Kot-N-Menge

nicht festgestellt wurde, und der Nahrungsstickstoff sowieso nur annähernd bekannt war, konnte eine exakte N-Bilanz nicht aufgestellt werden. Für meine Untersuchungen ist sie auch nicht wesentlich. Es kam mir ja auch ausschließlich auf die Aenderungen an, die nach der zusätzlichen Tyrosingabe an der Harnquotientenlage eintraten.

Mit der Tyrosinzulage zur Nahrung in den 2. Perioden meines Doppelversuches, also mit einer Vermehrung der Stickstoffzufuhr um 0,54 bzw. 0,61 g stieg der Harnstickstoff nicht etwa ebenfalls an, sondern er sank um annähernd 1 g, also erheblich, ab. Hierzu muß bemerkt werden, daß die in der Tabelle angegebenen Harnstickstoffmengen genau den in vierundzwanzig Stunden ausgeschiedenen Stickstoff betreffen.

Da nun nicht angenommen werden kann, daß die zusätzliche Tyrosinzufuhr an der Nahrungsstickstoffresorption im Sinne einer Verschlechterung etwas geändert hat, bleibt für diese auffällige Erscheinung der Minderung des Harn-N bei Tyrosinzulage nur die eine Erklärung:

Zusätzliche Tyrosingabe bei einer derartigen vegetabilischen Ernährung wirkt beim erwachsenen Menschen eiweißsparend.

Dieses Ergebnis steht in Uebereinstimmung mit dem eingangs angeführten Tyrosineffekt der Abderhaldenschen Rattenversuche, wobei er durch Tyrosinzulage zu einer bestimmten Nahrung den Stickstoffhaushalt im gleichen Sinne ändern konnte, indem er eine vorher negative N-Bilanz durch Tyrosinzulage in das Stickstoffgleichgewicht brachte, also ebenfalls eine Stickstoffeinsparung bewirkte.

Der Harnkohlenstoff wurde ebenfalls, wenn auch weniger, gesenkt. Unverändert blieb Vacat-O.

Der Harnquotient Vavat-O : N stieg infolgedessen merklich an, während der Quotient C : N weniger stark in die Höhe ging.

Die quotientensteigernde Tyrosinwirkung beruht demnach fast ausschließlich auf einer stärkeren Bremsung des N-Umsatzes bei leicht verstärkter Entfachung der Oxydation am Kohlenstoff des gesamten zur Oxydation gelangenden Materials.

Meine beiden Versuche verliefen in bemerkenswerter Uebereinstimmung. Die die Harnquotienten steigernde Tyrosinwirkung war auch nach der zweitägigen Vorperiode ohne Analysen noch nicht voll ausgebildet, sondern verstärkte sich im Verlauf der betreffenden Versuchsperioden noch weiterhin etwas.

Literatur.

1. Lehrbuch der physiolog. Chemie. Abderhalden 1931. S. 269.
2. King und Rapport: Amer. J. Physiol. 103. S. 288—297. 1933.
3. Alcock: Biochemic. J. 28. S. 1174—1177. 1934.
4. Womack und Rose: J. of biol. Chem. 107. 449—458. 1934.
5. Fitting, H.: Forschung und Fortschritte, 12. Jg., Nr. 12, S. 160/61, 1936.
6. Shimasaki: Ueber den Gaswechsel der mit Gelatine, Tyrosin und Tryptophan gefütterten Ratten. (Japanisch.) (Ber. ü. d. ges. Biol. 84. 415, 1935)
7. Fomin und Posner: Ukrain. biochem. Z. 7, Nr. 2, S. 147—157, und deutsche Zusammenfassung.
8. Abelin: Klin. Wochenschr. 1935, II, 1777—1781.
9. Delcourt-Bernhard: Arch. int. Med. exp. 12, 197—308, 1937.
10. Risi, A.: Prime ricerche sperimentali sull'azone biologica della tirosina. Arch. int. Pharmacodynamie 44, 131—155, 1933.
11. Bickel und Haug: Die Steuerung des Leberglykogengehaltes bei eiweißfreier Ernährung durch eine einzene Aminosäure (l-Tyrosin). Deutsche Med. Wschr. Nr. 2, S. 53, 1939.
12. Berglund, Hilding and Lohmann: Positive effect of tyrosine feeding upon excretion of reducing urinary compound in Myasthenia gravis. Proc. oft the Soc. f. Exp. Biol. a. Med. Bd. 25, Nr. 7, S. 521 bis 523, 1928.
13. Jankelson, J. R., Segal, S., und Aisner, M.: Amer. J. med. Sci. Bd. 193, S. 241—246. 1937.
13. Rapport, Canzanelli: A comparison of the effects of tyrosine, dijodo-thyronine and thyrocine upon metabolisme. Amer. J. Physiol. 97. 553. 1931.
15. Canzanelli, Rapport: Amer. J. Physiol. 103, 279—287. 1933.
16. Hammelt: Protoplasma (Berl.) 27. S. 52—60, 1936.
17. Ciaranfi: Soc. ital. Biol. sper. 8. S. 147—148, 1933.
18. Whipple, G. H.: Journ. med. Assoc. 1935, Bd. 104, Nr. 10.
19. Oehme: Arch. für exp. Path. u. Pharm. 184, 558, 1937.
20. Bickel und Remesow: Biochem. Zschr. 186. S. 54, 1927.
21. Bickel: Ueber die Beziehungen der Qualität des Nahrungseiweißes zum Ablauf des Betriebsstoffwechsels. Basel, Verlag B. Schwabe
22. Nicloux-Osuka: Biochem. Zschr. 246. 104. 1932.
23. Müller-Kanitz: Biochem. Zschr. 249. 234. 1932 und 257. 361. 1933.

Lebenslauf.

Am 13. 4. 1907 wurde ich, Josef Thull, in Saarbrücken geboren, wo ich vier Jahre die Elementarschule besuchte und anschließend die Oberrealschule absolvierte. Das medizinische Studium begann ich im Sommersemester 1930 in Berlin, wo ich auch am Ende des Wintersemesters 32/33 die ärztliche Vorprüfung bestand. Die beiden ersten klinischen Semester studierte ich in Heidelberg, kehrte dann nach Berlin zurück, wo ich das Studium beendete und das ärztliche Staatsexamen 1936 ablegte. Als Medizinalpraktikant war ich vier Monate im Krankenhaus für innerlich Kranke des Sanatoriums und acht Monate im Tuberkulosekrankenhaus Beelitz (Heilstätten) tätig. Am 5. Oktober 1937 erhielt ich die Bestallung als Arzt, war dann drei Monate als Assistenzarzt in Weickers Heilanstalten Görbersdorf (Schlesien) tätig und habe seither Allgemeinpraktiker vertreten.

Diese Arbeit habe ich in den Seminaristischen Uebungen für pathologische Physiologie an der Universität in Berlin angefertigt. Dem Leiter, Herrn Professor Bickel, möchte ich noch an dieser Stelle für die liebenswürdige Ueberlassung des Themas danken.